

DOCKET NO.: 220631US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Yoshihiro TAKAI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP00/06226

INTERNATIONAL FILING DATE: September 12, 2000

FOR: NITROIMIDAZOLE DERIVATIVE AND DIAGNOSTIC IMAGING AGENT  
CONTAINING THE SAME

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Japan	11-259057	13 September 1999
Japan	11-260315	14 September 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP00/06226. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

William E. Beaumont

*Norman F. Oblon*

Norman F. Oblon Registration Number 30,993

Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)



2020

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

10/070899 #2

PGT/JP 00/06226

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

12.09.00

REC'D 27 OCT 2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

JPO0/6926

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 9月14日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第260315号

出 願 人

Applicant (s):

高井 良尋  
井戸 達雄  
ポーラ化成工業株式会社

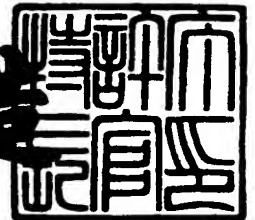
4

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3083217

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 P03881109  
 【提出日】 平成11年 9月14日  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【発明者】

【住所又は居所】 宮城県仙台市泉区虹の丘 3 - 2 - 1 4

【氏名】 高井 良尋

【発明者】

【住所又は居所】 宮城県仙台市青葉区みやぎ台 3 - 9 - 1 4

【氏名】 井戸 達雄

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区高島台 2 7 番地 1 ポーラ化成  
 工業株式会社横浜研究所内

【氏名】 辻谷 典彦

【特許出願人】

【識別番号】 399047404

【氏名又は名称】 高井 良尋

【特許出願人】

【識別番号】 399047415

【氏名又は名称】 井戸 達雄

【特許出願人】

【識別番号】 000113470

【氏名又は名称】 ポーラ化成工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

---

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100106909

【弁理士】

【氏名又は名称】 棚井 澄雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

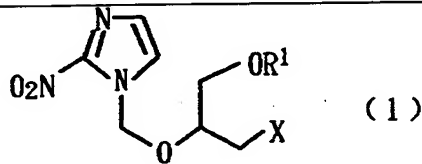
【書類名】 明細書

【発明の名称】 癌画像診断薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式 (1)

【化 1】



〔式中、 $R^1$ は水素原子又は炭素数 1～4 のアルカノイル基を示し、X はフッ素原子又はその同位体を示す。〕

で表されるニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする癌画像診断薬。

【請求項 2】 X が、 $[18-F]$  である請求項 1 記載の癌画像診断薬。

【請求項 3】 化学療法剤又は放射線抵抗性細胞をイメージングするものである請求項 1 又は 2 記載の癌画像診断薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、癌細胞のイメージングに有用な癌画像診断薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

癌治療に於いて腫瘍形成の初期段階で癌細胞の存在を検知することは、化学療法や放射線療法の治療効果を向上させ、転移等の進行を阻止する点から重要である。特に、近年、癌細胞には化学療法剤や放射線に対して抵抗性を示す低酸素性細胞が存在することが報告されており、斯かる細胞の存在割合や存在位置を検知しこれを排除することが重要な課題となっている。

従来、癌細胞を検出・同定する代表的な手法として、腫瘍マーカーに対するモノクローナル抗体を用いる方法があるが、斯かる方法においては腫瘍マーカーの存在又はその存在量を確認するものであって、その存在位置までを正確に知るこ

とは不可能である。

一方、腫瘍の存在位置を知る方法として、画像によるイメージング手段、例えば水分分布等をプロトンNMRで見る核磁気共鳴画像化法(MRI)等や、有機ヨード化合物を用いたX線造影法等が行われているが、これらは何れも癌組織に起因する生物学的な物理特性の差異を検出するものであって、直接的に癌細胞をイメージングしているわけではなく、また治療困難性の指標となる化学療法剤又は放射線抵抗性細胞の存在に関する情報を与えるものでもない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、癌細胞、特に化学療法剤又は放射線抵抗性の癌細胞を鑑別するための画像診断薬を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

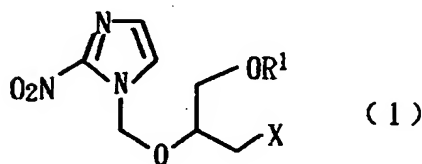
本発明者らは、斯かる実状に鑑み、鋭意研究した結果、下記一般式(1)で表される化合物が、化学療法剤又は放射線抵抗性の癌細胞に選択的に配向し、これを用いれば癌細胞のイメージングができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、下記の一般式(1)

【0006】

【化2】



【0007】

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～4のアルカノイル基を示し、Xはフッ素原子又はその同位体を示す。〕で表されるニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする癌画像診断薬を提供するものである。

## 【0008】

## 【発明の実施の形態】

本発明の一般式(1)で表されるニトロイミダゾール誘導体は新規化合物であり、式中、Xで示されるフッ素原子又はその同位体とは、フッ素原子の安定同位体 $[19-F]$ 又は放射性同位体 $[18-F]$ を意味する。放射性同位体 $[18-F]$ であれば、陽電子放射断層法(PET)を利用して体内における本発明誘導体の存在位置を可視化することができ、非放射性的の安定同位体 $[19-F]$ であれば、MRI等で可視化することができる。また、フッ素原子が全て放射性同位体でなくとも、放射性同位体を有する化合物の希釈剤としてイメージングにおいて重要な役割を果たすものである。

## 【0009】

$R^1$ で示される炭素数1~4のアルカノイル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等が挙げられ、特にアセチル基が好ましい。

本発明においては、イメージングをコントロールできる点で、 $R^1$ が水素原子であるものが特に好ましい。

## 【0010】

本発明の化合物のうち特に好適なものとして、1-[2-フルオロ( $[18-F]$ 又は $[19-F]$ )-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール、1-[1-アセトキシメチル-2-フルオロ( $[18-F]$ 又は $[19-F]$ )エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール等が挙げられる。

## 【0011】

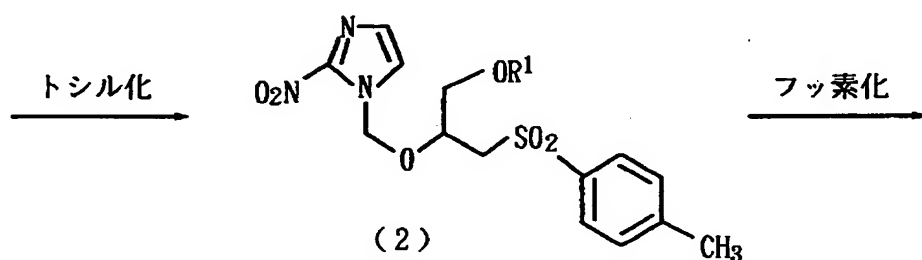
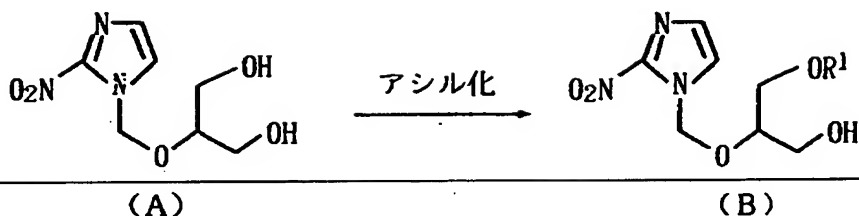
本発明化合物(1)には、不整炭素原子が存在することからこれに由来する立体異性体が存在するが、本発明はこれらの何れをも包含するものであり、該立体異性体を単独で使用しても混合使用してもよい。

## 【0012】

本発明のニトロイミダゾール誘導体(1)は、例えば下記の工程により製造することができる。

【0013】

【化3】



【0014】

〔式中、 $R^1$ 及びXは前記と同じものを示す。〕

【0015】

即ち、ヒドロキシ体 (A) をアシル化してエステル体 (B) とし、これをトシル化してトシル体 (2) を得、これをフッ素化することにより、 $R^1$ がアルカノイル基である本発明のニトロイミダゾール誘導体 (1-A) が得られる。これを所望により加水分解反応に付せば $R^1$ が水素原子である本発明のニトロイミダゾール誘導体 (1-B) が得られる。

【0016】

アシル化は、通常のアシル化反応によって行うことができ、例えば酸ハライド

と、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基若しくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン (DBU) 等の有機塩基若しくはジブチルチンオキサイド等の有機金属化合物の存在下又は非存在下、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又は酢酸エチル等の溶媒中、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で、1~5時間反応させること等により行なうことができる。

## 【0017】

トシル化は、常法に従って行えばよく、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ピリジン等の有機溶媒中、原料化合物1モルに対して2~3モルのハロゲン化トシル（例えば、塩化トシル等）を用い、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で1~5時間反応させることにより行うことができる。

## 【0018】

フッ素化反応は、不活性溶媒中クラウンエーテル等を触媒として、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム若しくはフッ化セシウム等のアルカリ金属フルオライド、又はテトラブチルアンモニウムフルオライド等の4級アンモニウムフルオライド等のフッ素化剤を用いることにより行うことができる。不活性溶媒としてはハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、又はこれらの混合溶媒が好ましい。反応は、通常、 $70 \sim 130^{\circ}\text{C}$ 程度であり、DMFを溶媒にした場合には $100 \sim 120^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

## 【0019】

フッ素化剤として[18-F]フルオライド（例えば[18-F]カリウム等）を用いる場合の反応は、触媒として相間移動触媒であるクリプトフィックス2. 2. 2等を用いて行うことが好ましい。尚、[18-F]フルオライド源は、

$^{18}\text{O}$ 濃縮水をターゲットとし、 $^{18}\text{O}$  (P.n.) で得られた $^{18}\text{F}$ 水溶液を陰イオン交換樹脂でトラップし、炭酸カリウム水溶液で溶出することにより得ることができる。

#### 【0020】

加水分解反応は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類の溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、1～5分間反応させることにより行なうことができる。

#### 【0021】

かくして得られた、本発明のニトロイミダゾール誘導体(1)は、後記試験例で示されるように、生体に投与されることにより、癌細胞、特に化学療法剤又は放射線抵抗性の癌細胞を識別し速やかにこれに配向することから、画像診断薬として有用であり、MRI等の画像診断装置を用いることにより癌細胞の存在位置とその存在割合を測定することができる。

#### 【0022】

本発明の癌画像診断薬は、薬学的に許容される添加物と混合することにより画像診断薬とすることができるが、かかる添加物としては、薬学的に許容される等張剤、乳化・分散剤、賦形剤、結合剤、被覆剤、安定剤、マンニトールなどの糖類やアミノ酸等の凍結乾燥助剤などが挙げられる。

#### 【0023】

本発明の癌画像診断薬は、経口投与又は静脈注射等の一般的に用いられる非経口投与手段により投与することができる。特に、本発明のニトロイミダゾール誘導体(1)において、 $\text{R}^1$ が水素原子であるものは、これ自身が水溶性を有しており、しかも腫瘍中の放射線抵抗性細胞や化学療法剤抵抗性細胞に配向しやすい性質を有しているため、このまま注射剤等の剤形で投与することができる。また、 $\text{R}^1$ がアルカノイル基であるものは、生体内でアルカノイル基が容易に脱アルカノイル化されることから、プロドラッグとして、腸溶製剤などで経口的に投与

することができる。

また投与は、放射線撮影又はMRI実施の2～3時間程度前に行うのが好ましい。

#### 【0024】

本発明の癌画像診断薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別及びイメージング装置等の諸条件を考慮して決定されるが、このうちMRIに使用する場合は0.

1～10g/人が好ましく、PETに使用される場合は少なくとも0.01%程度がフッ素の放射性同位元素で置換されていることが好ましいが、1ng～1μg程度で検知可能であるため、更に少ない投与量で構わない。

#### 【0025】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

#### 【0026】

##### 参考例1

1-[1-アセトキシメチル-2-(ヒドロキシ)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールの合成

2-ニトロイミダゾールをアセトニトリル中ヘキサメチルジシラザンでトリメチルシリル化し、これと2-アセトキシメトキシ-1,3-ジアセトキシプロパンと塩化第二スズを触媒に縮合させ、このものをメタノール性アンモニアで脱保護し、1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールを得た。得られた1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール0.5gを4オングストロームのモレキュラーシーブの存在下、0.6gのジブチルチンオキサイドとともに乾燥トルエンを加え2時間還流した。溶媒を減圧除去し、乾燥塩化メチレン16mlと乾燥テトラヒドロフラン4mlを加え、0℃に冷却し、アセチルクロライド171mgを30分攪拌した。これにpH7.1のリン酸ナトリウム緩衝液10mlを加え、濾過し、濾過残渣をクロロホルム10mlで3回抽出し、濾液と合わせて分液し、有機相を得た。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで分画・精製し、標題の1-[1-アセトキシメチ

ルー 2- (ヒドロキシ) エトキシ] メチルー 2- ニトロイミダゾール 265 mg  
を得た。

【0027】

#### 実施例 1

1- [2- (トルエン-4-スルホキシ) -1- (アセトキシメチル) エトキシ] メチルー 2- ニトロイミダゾール (化合物 1) の合成

1- [1-アセトキシメチルー 2- (ヒドロキシ) エトキシ] メチルー 2- ニトロイミダゾールを 117 mg 秤とり、これを乾燥ピリジンとともにフラスコ中に入れ、トルエンスルホニルクロライド 252 mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml を加えて抽出し、30 ml の水で 2 回、分液・水洗した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 1 を 90.2 mg 得た。

【0028】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

1.88 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、3.96~4.11 (m, 4H)、5.68、5.78 (AB パターン;  $J=1.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.11 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.39 (d,  $J=1.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.42 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.73 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

20.7、21.6、63.1、69.8、75.6、78.5、127.2、128.8、131.1、171.1

マススペクトル: 413 ( $\text{M}^+$ )

【0029】

#### 実施例 2

1- (1-アセトキシメチルー 2-フルオロエトキシ) メチルー 2- ニトロイミダゾール (化合物 2) の合成

アセトニトリル 10 ml と水 1 ml とを混合し、これをフッ化カリウム 33.8 mg と 18-クラウン-6 を 80 mg 加えた。これを減圧下乾燥させ、乾燥ジメチルホルムアミド 10 ml に溶かした 89.2 mg の化合物 1 を加え、110

℃で8時間加熱した。酢酸エチル20mlを加え水20mlで水洗した。水相は酢酸エチル20mlで2回抽出し、有機相と合わせ、減圧乾固した。これを分取高速クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物2を16.2mg得た。

【0030】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

1.94 (s, 3H)、3.98~4.14 (m, 3H)、4.38~4.58 (m, 2H)、5.79、5.86 (ABパターン;  $J=1.2\text{ Hz}$ 、2H)、7.13 (d,  $J=1.2\text{ Hz}$ 、1H)、7.51 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ 、1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

20.8、62.9、76.7、78.8、83.6、127.2、128.8、171.3

マスペクトル: 261 ( $\text{M}^+$ )

【0031】

### 実施例3

#### 1-[2-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール(化合物3)の合成

実施例2で得られた化合物2を18mg秤とり、50V/V%のエタノール水溶液に水酸化ナトリウムを溶かしたものの(0.05N)2mlを加え、40℃で1.5分攪拌しイオン交換カラムでナトリウムカチオンを除去し、減圧濃縮し、分取高速クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物3を10.3mg得た。

【0032】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

3.01 (br, 1H)、3.49~3.53 (m, 2H)、4.32~4.54 (m, 2H)、5.83、5.85 (ABパターン;  $J=10.8\text{ Hz}$ 、2H)、7.11 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ 、1H)、7.51 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ 、1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

61.1、79.1、79.9、84.1、127.0、128.8

マススペクトル：220.07 ( $M^{+1}$ )

【0033】

#### 実施例4

1-[2-フルオロ[18-F]-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール(化合物4)の合成

~~触媒を相間移動触媒であるクリプトフィックス2.2.2を用い、1-[2-~~  
(トルエン-4-スルホキシ)-1-(アセトキシメチル)エトキシ]メチル-  
2-ニトロイミダゾール(化合物1)を実施例2,3と同様にしてK[18-F  
(サイクロトロンHW-12により調整、3.7GBq)と反応させ、標題の  
化合物4を得た(150MBqを含む)。高速液体クロマトグラフィーにより  
、実施例3で得られた1-[2-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]  
]メチル-2-ニトロイミダゾール(化合物3)と同じ溶出特性を有しているこ  
とが確認され、化合物3のフッ素原子が[18-F]に置換されたものであるこ  
とを確認した。

【0034】

#### 試験例

実施例4で得られた化合物4を担癌マウス(WHT/Htアルビノマウス)1  
群3匹に静脈注射し、投与後10、30、60、120分の全身凍結切片を作製  
し、各臓器毎の放射強度を測定した。用いた癌は扁平上皮癌と線維肉腫であつた  
。また標本作製時に別途血液も採取し、腫瘍/血中比も求めた。結果を表1に示  
す。

【0035】

【表 1】

臓 器	1 0 分	3 0 分	6 0 分	1 2 0 分	1 5 0 分
脳	1.168	0.815	0.308	0.116	0.126
肺	2.151	1.347	0.596	0.353	0.331
心臓	1.721	0.929	0.378	0.216	0.186
肝臓	10.300	5.018	1.692	0.730	0.800
腎臓	7.935	5.667	1.856	0.699	0.511
筋肉	1.576	0.742	0.314	0.139	0.159
骨	1.157	0.617	0.244	0.253	0.218
睾丸	0.861	0.852	0.466	0.412	0.139
腸	1.697	0.767	0.533	0.56	0.488
血液	2.222	1.068	0.379	0.117	0.096
線維肉腫	1.584	1.319	0.619	0.421	0.351
線維肉腫／血液	0.697	1.234	1.634	3.601	3.675
扁平上皮癌	2.192	1.237	0.466	0.133	0.101
扁平上皮癌／血液	0.893	1.012	1.384	2.904	2.357

## 【0 0 3 6】

これより、本発明の化合物（１）は、腫瘍に選択的に配向していること及びこれを放射性同位元素により識別できることが確認された。

更に、このものの投与後１２０分における腫瘍付近のオートラジオグラフィーを撮影したところ、図１に示す結果が得られた。これによれば、本発明の化合物（１）は、腫瘍の全体にわたって、比較的深部に粗にばらばらと存在していることがわかる。また腫瘍の所見からは、これらの位置は腫瘍の壊死部の周辺であることもわかった。これらの所見は、通常言われている化学療法剤又は放射線抵抗性の癌細胞の存在位置と一致していた。従って、本発明化合物（１）は癌細胞の画像診断薬として有用であることが判明した。

【0037】

【発明の効果】

本発明の癌画像診断薬を用いることにより、癌細胞、特に薬剤及び放射線に抵抗性を示す低酸素癌細胞のイメージングが可能となり、斯かる癌細胞の存在位置とその存在割合を知ることができることから、適切な治療法の選択や奏功率の向上に大きく貢献するものである。

---

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の癌画像診断薬による腫瘍のオートラジオグラフィーを示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】

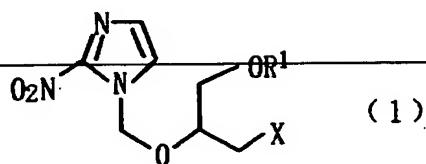


【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 下記の一般式(1)

【化1】



〔但し、式中 $\text{R}^1$ は水素原子又は炭素数1～4のアルカノイル基を示し、Xはフッ素原子又はその同位体を示す。〕で表されるニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする癌画像診断薬。

【効果】 癌細胞、特に薬剤及び放射線に抵抗性を示す低酸素癌細胞のイメージングが可能となり、適切な治療法の選択や奏効率の向上に貢献する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[399047404]

---

1. 変更年月日	1999年 8月 2日
[変更理由]	新規登録
住 所	宮城県仙台市泉区虹の丘3-2-14
氏 名	高井 良尋

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[399047415]

---

1. 変更年月日	1999年 8月 2日
[変更理由]	新規登録
住 所	宮城県仙台市青葉区みやぎ台3-9-14
氏 名	井戸 達雄

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000113470]

---

1. 変更年月日	1991年11月20日
[変更理由]	住所変更
住 所	静岡県静岡市弥生町6番48号
氏 名	ポーラ化成工業株式会社